
米国保健福祉省・監察總監室 報告書

**「FDAには、REMS(リスク評価・軽減対策)が医薬品安全性を向上させているか判断するための
包括的なデータが不足している」**

FDA Lacks Comprehensive Data To Determine Whether Risk Evaluation and Mitigation Strategies
Improve Drug Safety

Office of Inspector General, Department of Health and Human Services

【Report OEI-04-11-00510 02-12-2013】^A

概要

本調査を実施した理由

FDAは製薬企業に対し、ベネフィットを上回る可能性のある既知または潜在的なリスクを有する医薬品について、REMS(リスク評価・軽減対策)^Bと呼ばれるいくつかの要素からなる計画を提出するよう要求している。FDAがREMSの実施状況を適切に監視していない場合、一般国民を、医薬品の既知または潜在的なリスクから確実に守ることができない。しかしFDAには、製薬企業(スポンサー)に対し、REMSの効果に関する具体的な情報の提出を要請する(request)ことはできても要求する(require)権限はない。

調査方法

2008年(REMS開始)～2011年に承認されたREMSをレビューし、REMSの構成要素を評価するFDAの取り組みについて、FDA当局者に構造化面接^Cを行った。また、スポンサーによるREMS評価49件と、FDAによるこれらの評価のレビューを検討し、どの程度スポンサーによる評価が完全か、評価が期限通りFDAに提出されているか、評価がREMSの目標達成を示しているかを判断した。連邦法で義務付けられた通り、FDAが毎年1つの医薬品のETASU^D(安全な使用を確保するための要素)を評価しているかについても検討した。

結果

FDAは2008～2011年に199件のREMSを承認しており、うち99件は2012年も引き続きREMSが要求されていた。OIGが検討した、スポンサーによるREMS評価49件のほぼ半数では、FDAの評価計画(FDA assessment plan)で要請された情報のすべては含んでおらず、10件は期限内にFDAに提出されていなかった。FDAは、49件中7件のREMSの目標がすべて達成されていると判断した。しかしFDAは、REMSの効果の評価するための確実な方法を見出していない。また、FDAによる評価のレビューの期間は、1件を除いてすべて、目標の60日間を超えており、これにより、スポンサーが次の評価を提出する前に、FDAから提案された変更を行うための時間が減少してしまう。

OIGからの勧告

今回の結果から、REMSプログラムの全般的な効果について懸念が生じた。これらの懸念に対処するため、FDAによるREMSの評価、およびスポンサーによるREMS評価についてFDAが実施したレビューに関し、OIGは7つの勧告を行った。FDAはこのうち6つの勧告について同意した。残る1つは、FDAの評価計画に強制力をもたせるような法的権限を検討するという勧告であるが、FDAは同意、否定のいずれもしなかった。しかしFDAは、REMS評価を要求している制定法上の規定の改正を目指す別の機会があれば、この勧告を検討すべきであることに同意した。

目的

1. FDAが2008年(REMSプログラム開始)から2011年までに承認したREMSについて明らかにする
2. スポンサーによるREMSの評価(sponsor's assessment)から、REMSがどの程度完全か、どの程度目標が達成されているか、およびFDAに期限通り提出されているかを判断する
3. REMSの効果に関するFDAの評価がどの程度なされているかを判断する
4. FDAによるスポンサー評価のレビューが、どの程度その目標期限である60日間以内になされているかを判断する

背景

FDAは、連邦食品医薬品化粧品法(FDC法^E、2007年FDA改革法^Fおよび2012年FDA安全革新法^Gで改正)により、特定の医薬品や生物学的製剤(以後は医薬品と呼ぶ)についてベネフィットがリスクを確実に上回るようにするためにREMSを要求する権限を与えられている^{1,2}。REMSとは、有効性はあるが既知または潜在的なリスク(死亡、傷害など)を伴い、REMSがなければリスクがベネフィットを上回るおそれのある医薬品について、特定のリスクを管理するためのいくつかの要素から構成された計画である。FDAがREMSを要求した場合、医薬品製造企業(スポンサー)はREMSを策定、実施、評価しなければならない³。FDAは各REMSをレビューし、承認する。

¹ 生物学的製剤には、ワクチン、血液・血液製剤、遺伝子治療、アレルゲン抽出物などがある。治療用生物学的製剤は、一般に「医薬品」に分類される。医薬品には、疾患の診断、治療、緩和、治療または予防を目的とした物質が含まれ、他の特定の要件を満たす。(FDA, *Drugs@FDA Glossary of Terms*. Accessed on June 15, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#B>)

² The Food and Drug Administration Amendments Act (P.L. 110-85, Sept. 27, 2007) §505-1, FDC 法に追加。The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) (P.L. 112-144, July 9, 2012), FDC 法 § 505-1 のさらなる改正。

³ FDC 法§505-1 では、医薬品の販売承認申請を提出する責任者または承認取得者は、REMS を提出、実施、評価することが要求されている。本報告書では、「責任者(responsible person)」をスポンサーと称する。一般に、医薬品の製造業者は医薬品の承認申請書を提出して承認取得者となるため、医薬品のスポンサーである。(FDA, *Drug Development and Review Definitions*. Accessed at on April 24, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm176522.htm>)

FDAの権限としては、承認されたREMSに違反したスポンサーに対し、その医薬品を不正商標表示とみなす権限や、過料を課す権限などがある^{4,5}。

REMSの構造

各REMSには、安全性関連の個々の健康アウトカムや、患者および/または医療従事者の医薬品リスクへの理解を達成するための1つ以上の全体目標が含まれている⁶。REMSの目標の例としては、胎児の医薬品曝露を防止すること、処方者、患者、薬剤師に医薬品の重篤なリスクや安全使用の条件について情報提供することなどがある。

REMSには、特定の医薬品の使用において安全性をさらに確保するための施策が1つ以上含まれている。例えばREMSにより、スポンサーに対し、患者向けの安全性情報をさらに作成することや、その医薬品を処方する医療従事者を特別に認定された (specially certified) 者とするを要求する場面がある⁷。

先発医薬品では、各REMSに、スポンサーがREMS評価を提出するためのタイムテーブルが含まれていなければならない^{8,9}。標準的なタイムテーブルでは、スポンサーがREMSの承認から18カ月、3年、7年でREMSの効果についての評価を提出することが要求される¹⁰。FDAはスポンサーに、REMSに明記された上記とは異なる間隔での評価提出を要求することができる。また、医薬品のリスクが十分に特定、評価、管理されているとFDAが判断した場合には、3年経過後にタイムテーブルを取り消すことができる¹¹。

FDAは、評価提出のためのタイムテーブルに加えて次の構成要素を1つ以上要求する場合ことができる。Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) または患者用添付文書 (patient package

⁴ ある医薬品がREMSの対象となり、スポンサーがREMSの要件を遵守しない場合、当該医薬品は不正商標表示 (misbranded) とみなされる可能性がある。FDC法 § 502(y)。不正商標表示の医薬品は、州際通商に導入、配送または受領できない可能性がある。FDC法 § 301(a) と (c)。

⁵ REMS要件に違反するスポンサーは、違反1件につき最高25万ドルの民事制裁金の対象となる可能性がある。民事制裁金は、1回の手続きあたり100万ドルを超えることはない。継続的な違反の場合、民事制裁金が1000万ドルまで増額される可能性がある。FDC法 § 303(f)(4)(A)。さらに、承認医薬品で、REMSが要求され、承認されたREMSの要件またはFDC法§505-1の他の要件の遵守をスポンサーが継続できない場合、スポンサーは当該医薬品を州際通商に導入したり、もしくは導入のために配送したりすることはできない。FDC法 § 505(p)。

⁶ FDA, *Draft Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*, p. 9. Accessed on June 23, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf> このガイダンス草案は、本件に関するFDAの現在の考え方を示しているが、FDAまたは国民一般に対する拘束力はない。

⁷ FDC法 §§ 505-1(c)(2), 505-1(e)(2), および 505-1(f)(3)(A)。

⁸ FDC法 §§ 505-1(c)(1)と(d)。評価のためのタイムテーブルには、スポンサーが評価を実施する時期ではなく、評価をFDAに提出する時期が指定されている。

⁹ 簡略新薬申請の対象となる医薬品 (ジェネリック医薬品) のREMSでは、評価タイムテーブルは要求されない。FDC法§505-1(i)(1)(A-B)

¹⁰ 最も重篤なリスクと関連がある医薬品の場合、FDAはより頻繁な評価を要求することが多い (例、6カ月毎、年1回)

¹¹ FDC法 §§ 505-1(d)(4)(A)と(C)。FDAがREMSの評価タイムテーブルを取り消した場合、REMSが引き続き要求される可能性があるが、スポンサーは以後、評価を提出することを要求されない。

insert) , Communication Plan(情報伝達プラン) , ETASU(安全な使用を確保するための要素)¹²。FDAは、医薬品のリスクに応じて、どの構成要素を要求するかを判断する。

Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)および患者用添付文書

Medication Guideは紙の配布資料で、医薬品の安全かつ有効な使用法に関してFDAが承認した情報が記載されている。Medication GuideはREMS特有のものではない。FDAはMedication Guideの内容や形式を別個の規則にもとづいて監督し、REMSは要求せずMedication Guideを要求する場合がある¹³。一部のREMSでは、Medication Guideに加えて、患者用添付文書(Medication Guideと同様に医薬品安全性情報を記載する)の作成が要求される場合がある^{14, 15}。

Communication Plan(情報伝達プラン)

Communication Planは、医薬品のリスクおよび/またはREMSの構成要素について、スポンサーが医療従事者に情報提供する方法を説明するものである。医薬品のリスクに関し、スポンサーが医療従事者向けドクターレターを送付する方法や専門家団体を通じて情報を広める方法を、Communication Planで説明する場合もある¹⁶。

ETASU(安全な使用を確保するための要素)

FDAは、重篤な医薬品有害反応^Hを伴う医薬品について、ETASUが付されなければ承認されないか承認取り下げとなると考えられる場合に、ETASUを要求することがある^{17, 18}。医薬品が最初にETASUなしで承認された場合には、FDAはETASUを要求する前に、他のREMS構成要素のみでは医薬品のリスク軽減に不十分かを判断しなければならない¹⁹。

FDAは次のETASUのうち、1つ以上を要求することができる。

¹² FDC法 §§ 505-1(e)(1-3) と 505-1(f)(1-3)。

¹³ FDAがREMSの構成要素としてではなくMedication Guideを要求する場合、スポンサーはこれらについて評価することを要求されない。See 21 CFR 208.

¹⁴ 一部の処方箋薬(エストロゲン、経口避妊薬等)では患者用添付文書の作成が要求されているが、これは医薬品表示(labeling)の一部とみなされる。他の医薬品の製造業者は、自主的に患者用添付文書を提供することができる。要求された患者用添付文書は、医薬品とともに患者に配布しなければならない。21 CFR 310.501, 21 CFR 310.515。また次の資料も参照。FDA, *Guidance: Drug Safety Information – FDA’s Communication to the Public*, p. 10. Accessed on December 19, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072281.pdf>

¹⁵ FDAは、患者用添付文書とMedication Guideの両方を頻繁に要求することは考えていない。FDAはスポンサーに対し、既存の患者用添付文書をMedication Guideの代わりにREMSに加えることを許可したり、患者用添付文書がMedication Guideの要件を満たす場合、これをMedication Guideに変換することを要求したりする可能性がある。FDA, *Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*, p. 10. Accessed on June 23, 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>

¹⁶ FDC法 § 505-1(e)(3)。

¹⁷ 重篤な医薬品有害反応(serious adverse drug experience)とは、医薬品の使用に関連した有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものである。死に至るもの、差し迫った死亡リスクがあるもの、入院または入院延長に至るもの、日常生活機能の遂行に永続的または重大な不全や大幅な障害をきたすもの、先天異常または先天性欠損、上記の結果を回避するための内科的または外科的処置。FDC法 § 505-1(b)(4)。

¹⁸ FDC法 § 505-1(f)(1)(A)。

¹⁹ FDC法 § 505-1(f)(1)(B)。

- ・当該医薬品を処方する医療従事者が特定の訓練,実績,認定を受けること
- ・当該医薬品を調剤する薬局,開業医,および/または他の医療施設を特別に認定すること (specially certified)
- ・当該医薬品の調剤を特定の医療施設(病院,病院と同等の設備を有する医院など)に限定すること
- ・当該医薬品を安全に使用できる状態であることを示すエビデンスや資料(臨床検査結果,リスクについての同意書など)のある患者のみに調剤を限定すること
- ・当該医薬品を使用する各患者がモニタリングを受けること(定期的に処方者と連絡を取る,臨床検査を受けるなど)
- ・当該医薬品を使用する各患者を登録システムに登録すること²⁰

各ETASUは,次のようなものでなければならない。(1)医薬品の表示(labeling)に記載された特定の重篤なリスクに対応するもの,(2)そのようなリスクを検討しつつも,重篤または生命を脅かされるような状態の患者や医療を享受することが難しい患者を特に考慮し,患者の医薬品入手が過度に負担とならないもの,(3)実行可能な範囲で,医療提供システム上の負担が最小限に抑えられるもの²¹。

FDAがETASUを要求する際に,REMSにImplementation System(実施システム)も含める場合がある²²。スポンサーは,ETASUの実施をモニター,評価,改善するための妥当な手段として,Implementation Systemを用いることができる²³。Implementation Systemの例としては,スポンサーに対し,当該医薬品を使用する医療施設の定期的な監査(audit)を要求すること,あるいは認定された者/施設の登録データベースを維持管理することにより認定要件を確実に満たすよう要求することなどがある²⁴。

REMSの構成要素は相互排他的ではない。例えば,ETASUが要求されているREMSは,通常,Communication Planおよび/またはMedication Guideも要求されている。FDAは,主要な¹構成要素にもとづき3種類のREMSがあると述べている。Medication Guide REMS,Communication Plan REMS,ETASU REMSである。表1に,REMSのさまざまな構成要素が要求されている医薬品の例を挙げる。

²⁰ FDC法 § 505-1(f)(1)(B)。

²¹ FDC法 §§ 505-1(f)(2)(A),(C),(D)。具体的に,医療システムへの負担を最小限にするため,ETASUは同様の重篤なリスクのある医薬品のETASUと一致させるべきであり,既存の医薬品の流通,調達,販売システムに適合するようデザインすべきである。FDC法§505-1(f)(2)(D)。さらに,各ETASUは,安全性に関するリスクを軽減する方法の説明とともに,30日以内に保健福祉省長官(the Secretary)により公式に提示されなければならない。FDC法 § 505-1(f)(2)(B)。

²² Implementation Systemを伴う可能性があるETASUとしては以下があげられる:当該医薬品を調剤する薬局,開業医,または他の医療従事者を特別に認定すること,当該医薬品の調剤を特定の医療施設に限定すること,特定のエビデンスまたは資料のある患者のみに調剤を限定すること。

²³ FDC法 § 505-1(f)(4)。

²⁴ FDA,Guidance for Industry:Format and Content of Proposed REMS,REMS Assessments,and Proposed REMS Modifications,pp.14-15.Accessed on June 23,2011.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>

表 1:REMS が要求されている医薬品の例

医薬品名 ^J	承認適応	リスク	要求されているREMSの構成要素*	主要なREMSの構成要素
Chantix	禁煙	精神神経系症状(行動変化, 激越, 抑うつ気分, 自殺念慮・行動など)	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide	Medication Guide
Vibativ	Vibativに感受性のグラム陽性菌による, 成人での複雑性皮膚および皮膚組織感染症の治療	妊婦での意図しない曝露による催奇形性	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide, Communication Plan	Communication Plan
OxyContin 放出制御錠	オピオイド鎮痛薬を24時間継続して長期に必要とする患者での中等度～重度疼痛の管理	乱用, 誤用, 過量服用, 嗜癖の可能性	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide, ETASU	ETASU
Avandia	2型糖尿病の管理	心筋梗塞	評価のためのタイムテーブル, Medication Guide, Communication Plan, ETASU (Implementation Systemを含む)	ETASU

データソース:承認されたREMSに関するOIGの分析, 2011年

* これらのREMSで要求されている構成要素は, 時間経過に伴い変更されることがある。この表には, 2011年12月31日時点で要求されているREMS構成要素を記載している。

REMSを要求する基準

REMSには, FDAが医薬品の販売承認前に要求する場合(承認前REMS)と市販後に要求する場合(承認後REMS)がある²⁵。FDAは, 承認前REMSが必要かを判断する際に次のファクターを検討しなければならない。

- ・当該医薬品を使用すると考えられる患者集団の推定サイズ
- ・当該医薬品を治療で用いる疾患または症状の重篤度
- ・当該医薬品から期待されるベネフィット
- ・治療期間
- ・当該医薬品に関連する既知または潜在的な有害事象の重篤度, および当該医薬品を使用すると考えられる患者集団でのこれらの有害事象の背景発生率(頻度)
- ・当該医薬品が新規化合物^Kかどうか^{26, 27}

FDAは, 医薬品の市販後に新たな安全性情報を認識し, 医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実とするにはREMSが必要であると判断した場合には, 承認後REMSを要求することがある

²⁵ FDC 法 § 505-1(a).

²⁶ 新規化合物とは, 米国においていかなる形でも販売されたことのない有効成分である。
FDA, *Drugs@FDA Glossary of Terms*. Accessed on September 2, 2011.
<http://www.fda.gov/Drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#N>

²⁷ FDC 法 § 505-1(a)(1)(A-F).

^{28,29}。例えば、禁煙のため Wellbutrin^L を使用する患者で自殺関連事象の報告があったことを受け、FDA は承認後 REMS を要求した³⁰。

REMSの承認プロセス

FDA は、REMS を要求する際に REMS 通知書でスポンサーに通知する。REMS 通知書には、スポンサーが、FDA が必要と判断した構成要素を含んだ REMS 案を提出することが指示されている。FDA は REMS 案をレビューし、スポンサーとの協議の後、REMS 案を承認する³¹。FDA は REMS 案を承認した後、REMS 承認書でスポンサーにその旨を通知する。

FDA はスポンサーと協力し、各 REMS について FDA による評価計画を作成するが、このことは REMS 承認書に記載されている。評価計画には、REMS の目標が達成されているかを適正に (valid) 評価するため、FDA がスポンサーに収集を要請する情報について説明されている³²。例えば、FDA は、医薬品使用者登録に登録された患者の数や、医薬品のリスクに関する患者の理解度の評価をスポンサー評価中に含めるよう要請することがある。

スポンサーによるREMSの評価

先発医薬品のスポンサーは、承認された REMS のタイムテーブルに従って、FDA によるレビューを受けるために REMS の評価を提出しなければならない³³。FDC 法は、FDA がスポンサー評価をレビューすることを要求しているが、FDA が各 REMS を独自に評価することは要求していない³⁴。FDA は、REMS を変更すべきかについて評価する必要がある場合に、追加の評価を提出するようスポンサーに要求することがある³⁵。また、スポンサーはいかなる時点でも自発的に REMS の評価を提出してよい³⁶。スポンサー評価は、FDC 法で要求されている情報を含んでいなければならない、評価計画の中で FDA が要請した情報も含んでいるべきである。

スポンサー評価の要件

²⁸ FDC 法 § 505-1(a)(2)(A)。新たな安全性情報は、当該医薬品の承認以降、REMS の要求以降、もしくは既承認の REMS の直近の評価以降に FDA が認識した、ある医薬品に関連した重篤または予期せぬリスクについての科学的データ(例、臨床試験、有害事象報告)に由来する。これらの科学的データは、既存の情報の新たな解析にもとづいている場合もある。FDC 法 § 505-1(b)(3)。

²⁹ 承認後に REMS を要求する場合、FDA は FDC 法 § 505-1(a)(1)(A~F) に提示された要因も考慮する。

³⁰ FDA, *NDA 018644/S-041, NDA 023858/S-048 Approval Letter*, February 26, 2010. Accessed on November 1, 2011 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/018644s041_020358s048ltr.pdf

³¹ FDA, *CDER 21st Century Review Process Desk Reference Guide*, p. 53. Accessed on May 3, 2012 <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM218757.pdf>

³² FDA, *Guidance for Industry: Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*, p. 18. Accessed on June 23, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>

³³ FDC 法 § 505-1(d)。ジェネリック医薬品のスポンサーは、タイムテーブルに従って REMS 評価を提出することを要求されない。

³⁴ FDC 法 § 505-1(h)(1)。少なくとも1種類の医薬品の ETASU を毎年評価するという FDA の要件は、スポンサー評価をレビューする責務とは異なる。

³⁵ FDC 法 § 505-1(g)(2)(C)。

³⁶ FDC 法 § 505-1(g)(1)。

今回我々がREMSを検討した時点では、ETASU付きのREMSについて、承認されたタイムテーブルにどの程度沿っているかに加えて、REMSに記載された各ETASUの目標がどの程度達成されているか評価することが要求されていた。改正された現行のFDC法の下では、すべてのREMSについて、REMSの各目標がどの程度達成されているかの評価や、目標またはREMSそのものを変更すべきかの評価を行わなければならない³⁷。FDC法は、スポンサーに対し、評価中にREMSの効果に関する追加情報を含めることは要求していない。FDAは、FDC法に概要が示されている評価要件をスポンサーが満たしていない場合、強制措置(enforcement action)をとる(当該医薬品を不正商標表示とみなす、過料を課すなど)ことがある³⁸。しかし、FDA評価計画で要請した情報がスポンサー評価に含まれていない場合、FDAには強制措置をとる権限はない。

スポンサー評価のFDAによるレビュー

FDAの監視・疫学部(Office of Surveillance and Epidemiology)のリスク管理課(Division of Risk Management)や、新薬審査部(Office of New Drugs)と監査部(Office of Compliance)の医薬品レビューに関わる各部門からの職員で構成される幅広い専門分野をカバーしたチームが、REMSのスポンサー評価をレビューする。Division of Risk Managementの職員は、チームによる評価結果を要約したレビュー覚書(review memorandum)を完成させる。チームは、評価の完全性をレビューし、REMSの目標が達成されているか、あるいはREMSまたはFDA評価計画の変更が必要かを判断する。Division of Risk Managementは、スポンサー評価が(1)完全か、(2)REMSの目標が達成されていること、あるいはREMSに変更が必要であることを示しているか、(3)REMSのリスク軽減能力に影響する何らかの不備(deficiency)を特定しているかの3点について、覚書の資料をレビューする³⁹。

Office of Complianceもレビュー覚書を完成させる。ここには承認されたタイムテーブルに従ってスポンサーが完全な評価を提出しているかが記録される。しかし、Office of Complianceは、評価データの分析およびREMSの目標が達成されているかの分析を、Division of Risk Managementに任せる⁴⁰。

FDC法は、FDAがスポンサー評価をすみやかに(promptly)レビューすることを要求している⁴¹。FDAは「すみやかに」という語を明確化していないが、FDA当局者によれば、FDAの目標は、FDAとスポンサーとのREMS変更についての協議がない場合は、すべての評価のレビューをスポンサー評価の提出から60日以内に完了することである⁴²。図1に、REMS、FDA評価計画(FDA

³⁷ FDC法 § 505-1(g)(3)。今回我々が検討した時点ではすべてのREMSに関する評価が要求されていなかったため、ETASU付きのREMSの評価についてのみ、REMSに定めた各ETASUの目標の達成度の評価が含まれているか否かを判断した。

³⁸ FDC法 §§ 502(y) と 303(f)(4)(A)。

³⁹ 連邦規則集およびFDAの方針では、「完全な評価」の定義は行われていない。本研究では「完全」を後に定義する。

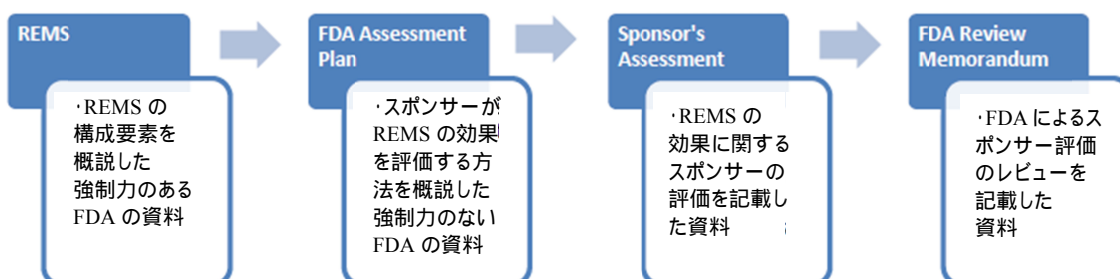
⁴⁰ Office of Complianceのレビュー覚書に関するOIGの検討にもとづく。

⁴¹ FDC法 § 505-1(h)(1)。

⁴² FDAがこのような目標を設定した後、FDC法のスポンサー評価のレビューに関する一部の規定は、FDASIAのため変更された。FDASIAの制定前までは、FDAはスポンサーとともにREMSの変更の必要性について判断し、

assessment plan), スポンサー評価 (sponsor's assessment), FDAレビュー覚書 (FDA review memorandum) の関係を示す。

図1: REMSに関する資料の関係性



データソース:REMSの資料に関するOIGの分析, 2012年

FDAによるREMSの評価

連邦法 (すなわちFDC法) は, FDAが, 毎年少なくとも1件のREMSのETASUを次の3項目について評価することを要求している。(1)ETASUにより, 当該医薬品の安全使用が確保されているか, (2)患者の医薬品入手が過度に負担となっていないか, (3)実行可能な範囲で, 医療提供システム上の負担が最小限に抑えられているか⁴³。

2008年, FDAは医薬品安全性活動を強化および近代化するために, 5カ年計画 (2008~2012年) を発出した。この計画の中で, FDAはREMSの構成要素の特定, 策定, バリデート, および効果の評価を行うための計画を立てると述べている⁴⁴。

方法

調査範囲

2008年のREMSプログラム開始から2011年までにFDAが承認したREMSについて検討した。さらに, スポンサーの直近の評価 (most recent assessment) について, 完全かどうかを検討した。各スポンサー評価についてのFDAのレビュー覚書を検討し, FDAが, 不完全な評価についてスポンサーに通知したか, REMSの目標が達成されていると結論したか, および60日間でレビューを終えたかについて判断した。また, 連邦法で義務付けられた通りにFDAがETASU付きのREMSをどの程度評価したかを判断した。

変更案について協議するための90日間の協議期間を設けていた。FDASIAでは90日間の協議期間に関する規定が撤廃されたが, FDAは依然としてREMSの変更についてスポンサーと協議することもあり, スポンサー評価をすみやかにレビューすることが要求されている。

⁴³ FDC法 § 505-1(f)(5)(B)。2008年以降, 毎年1種類の医薬品のETASU REMSについてこの評価を完了することがFDAに要求されている。

⁴⁴ FDA, *PDUFA Drug Safety 5-year Plan 2008–2012*, December 2008, p. 8. Accessed on September 23, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM119244.pdf>
この5カ年計画は, FDAに要求された評価とは別のもので, ETASUのみを扱っているわけではない。

199件のREMSを検討対象とした。承認されたタイムテーブルにもとづき2011年12月31日までに評価が要求された49件のREMS⁴⁵について、スポンサーの評価およびFDAのレビュー覚書を検討した。OIGによる調査の期間中に複数の評価が要求されたREMS14件⁴⁶については、直近の1つ前の評価(前回の評価:prior assessment)およびFDAのレビュー覚書も検討した。(補遺A:REMSのリストおよびFDAのレビュー覚書)

各REMSのタイムテーブルで要求されたスポンサー評価のみを検討対象とした。ジェネリック薬のスポンサーにはタイムテーブルにもとづくREMSの評価提出が要求されていないため、ジェネリック薬のREMSは検討しなかった⁴⁷。FDAがレビュー覚書を作成しなかったスポンサー評価は検討しなかった。さらに、REMSの目標がどの程度達成されているかについては、独自に判断せず、FDAのレビュー覚書中の記載にもとづいて判断した。

データ収集と解析

REMSに関係する法令、政策、ガイダンスの資料を検討した。FDA当局者の構造化面接を行い、証拠書類の提出を要請した。REMS、FDA評価計画、スポンサー評価、FDAレビュー覚書を分析した。

2008～2011年に承認されたREMSについて調査する

FDAのREMSオンラインリストを用い、FDAが2008年3月25日(FDAのREMS要求権限の開始)から2011年12月31日(本調査でのデータ収集時)までにFDAが承認したREMSの数を算出した。これらのREMSの構成要素を調査し、2011年12月31日時点では要求されなくなったREMSの数を調査した。

スポンサー評価の完全性や適時性を判断する

直近のスポンサー評価49件を分析し、評価計画でFDAが要請した情報や、連邦法で要求された情報をスポンサーが評価に記載したかを判断した。この判断に際し、スポンサー評価およびFDA評価計画を独自に検討した。評価が完全かを判断するのにFDAレビュー覚書中の記載にはもどづかなかった。しかし、レビュー覚書で、FDAがスポンサーにある情報の提出をもはや要請していな

⁴⁵ 57件のREMSでは、2011年12月31日までに少なくとも1回の評価が要求された。8件のREMSについては、FDAからレビュー覚書が提供されなかったため、本分析に含めなかった。このことはFDAがこれらの評価をレビューできなかったことを意味するとは限らない。これらの評価は、我々のデータ収集期間中にFDAによるレビュー中であった可能性がある。

⁴⁶ 20件のREMSでは、2011年12月31日までに複数の評価が要求された。6件のREMSは本分析に含めなかった(4件のREMSについてはFDAから前回のレビュー覚書が提供されなかったため、2件のREMSについては直近のレビュー覚書が提供されなかったため)。

⁴⁷ 我々の検討には、ざ瘡治療薬として承認され、Accutaneという商品名で販売された isotretinoin という薬剤を含めている。FDAはAccutaneとそのジェネリック製品について単一の共通システムによるREMS(single, shared-system REMS)を要求したが、Accutaneの承認はそのスポンサーの要望により取り下げとなった。Accutaneのジェネリック製品のいくつかは、依然として販売中であり、当初承認された単一の共通システムによるREMSに従っている。これらのジェネリック医薬品のスポンサーは、AccutaneのREMSに含まれたタイムテーブルに従って評価を提出している。

いことが示されていた場合、その情報は不足していないとみなした。承認されたタイムテーブルにもとづいてスポンサーが評価を提出したかを判断するため、評価提出日と承認された各REMSのタイムテーブルとを比較した。また、連邦の要件に従っていないスポンサー評価に対してFDAがとった強制措置^Mについての証拠書類の提示を要請した。

REMSの目標が達成されているかを判断する

直近のスポンサー評価49件に関するFDAレビュー覚書を分析し、REMSの目標が達成されているとFDAが結論したかを判断した⁴⁸。REMSの目標が達成されているかを次の4つの分類で判断した。(1)REMSの目標が達成されていた、(2)REMSの目標が達成されていなかった、(3)FDAのレビュー担当者はREMSの目標が達成されているか判断できなかった、(4)FDAのレビュー担当者はREMSの目標が達成されているか判断しなかった。

本調査では、REMSの目標が達成されているかについては独自に判断せず、レビュー覚書中のFDAレビュー担当者の記載にもとづいた。例えば、目標が達成されていないとFDAが判断したあるREMSのレビュー覚書には、「目標が達成されていないことを我々は見出した」と記載されている。目標が達成されているか判断できなかったREMSのレビュー覚書には、「妥当なデータがないため、このREMSの教育目標が達成されているかコメントできない」と記載されている。REMSの目標がすべて達成されたかについてのレビュー担当者の記載がレビュー覚書にない場合、4番目の分類とした。

前回の評価(prior assessment)が少なくとも1回要求された14件のREMSについて、前回のレビュー覚書を分析し、REMSのリスク軽減能力に影響するような不備が評価で確認されたとレビュー担当者が述べていたかを判断した⁴⁹。レビュー担当者が前回の評価で不備に言及していた場合、直近のスポンサー評価で同じ不備についてレビュー担当者が言及したかを判断した。また、REMSの目標が達成されたかに関するFDAの判断について、前回の評価のレビュー覚書と、直近のレビュー覚書とを比較した。

FDAのREMS評価の程度を判断する

次の点に関し、FDA当局者に構造化面接を行った。(1)ETASUの評価(FDC法で義務付けられている)、(2)REMSの構成要素の特定、策定、バリデート、および効果の評価(医薬品安全性活動を強化・近代化するためのFDAの5カ年計画(2008~2012年)で表明されている)。

FDAによるスポンサー評価のレビューの期間を検討する

⁴⁸ REMSの各目標が達成されたか否かに関するレビュー担当者の判断は、レビュー覚書の考察(discussion)の項に記載されている。この判断が記載されているのはDivision of Risk Managementのレビュー覚書のみであるが、この覚書はさまざまな専門家から成るチームでのレビューを反映したものである。

⁴⁹ レビュー担当者は、レビュー覚書の考察および勧告の項で不備について指摘する。

REMSの変更についてFDAがスポンサーと協議していない場合での、FDAによるスポンサー評価のレビュー期間を検討した。29件のスポンサー評価について、スポンサー評価の提出日とFDAレビュー覚書の日付を用い、目標とする60日間でFDAがレビューを完了したかを判断した⁵⁰。

限界

評価のレビューに関するFDAのスポンサーへの情報伝達は検討しなかった。スポンサー評価のレビューの後にFDAがとった措置に関する報告は、FDAのスポンサーへの情報伝達ではなく、FDAのリスク管理課(Division of Risk Management)のレビュー覚書にもとづいている。

基準

本調査は、Council of the Inspectors General on Integrity and Efficiencyが発出した「監査と評価の品質基準^N」に沿って実施した。

結果

2008～2011年にFDAは199件のREMSを承認し、うち99件は2012年も継続して要求されていた

FDAは、有効性があるが既知または潜在的なリスク(死亡、傷害など)との関連が判明しており、REMSなしではそれらのリスクがベネフィットを上回るような医薬品について、その特定のリスクを管理するためREMSの実施を義務付けている。承認された199件のREMSのうち、119件ではMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)のみが、48件ではCommunication Plan(情報伝達プラン)が要求された。最も重篤なリスクのある医薬品については、FDAはETASU(安全な使用を確保するための要素)付きのREMSを32件承認した⁵¹。これらの医薬品は、ETASUなしでは承認されなかったか、承認取り下げとなったと考えられる⁵²。承認されたREMS199件のうち、FDAは医薬品申請の情報にもとづき医薬品承認前に74件のREMSを承認した。医薬品承認後に承認された残り125件のREMSは、市販開始後に見出された新たな安全性情報に対処するためREMSが要求された医薬品、またはREMSプログラムの開始前にETASUが既に付されていた医薬品であった⁵³。

FDAは、承認したREMS199件のうち100件については、2011年12月時点でもはやREMSを要求していない。もはや要求されなくなったREMSのうち、92件はMedication Guideのみ、7件はCommunication Plan、1件はETASUが要求されていた。Medication GuideはREMS開始前から存在し、REMSを付されていない医薬品に要求されている場合がある。REMSプログラム開始に伴い、

⁵⁰ Division of Risk Management のレビュー覚書については、レビュー日をレビュー完了日とした。Office of Compliance のレビュー覚書については、1 件の例外を除いて、電子署名日をレビュー完了日とした。

⁵¹ REMS の構成要素は相互排他的でない。Communication Plan が要求された 48 件の REMS では、Medication Guide も要求され、ETASU が要求された 32 件の REMS では Communication Plan および/または Medication Guide も要求されたと考えられる。我々は、2011 年 12 月 31 日時点で、主要な構成要素に従って REMS を分類した。

⁵² 32 件の ETASU 付き REMS のうち、28 件では Implementation System も要求された。

⁵³ 一部の医薬品については、REMS プログラム開始前に、FDA がスポンサーと共同で ETASU を実施していた。REMS プログラム開始後、FDAAA の § 909(b)(3) (Public Law 110-85, Sept. 27, 2007) に従って、FDA はこれらの医薬品のスポンサーに対して REMS 案の提出を要求した。

FDAはMedication Guideを要求した医薬品すべてにREMSを要求した。しかし2011年11月にFDAは、Medication Guideが要求されるがREMSは要求されない場合について説明したガイダンス資料を公表した。またFDAは、Medication GuideのみのREMSプログラムが要求されている医薬品のスポンサーに、REMSを解除する提案書を提出する方法に関する情報を提供した⁵⁴。

各REMSの承認されたタイムテーブルによれば、57件のREMSについて、2011年12月31日までにスポンサーは少なくとも1回の評価を提出するよう要求されていた⁵⁵。FDAはこれらのREMSのうち49件のレビュー覚書を作成した⁵⁶。これらの49件のREMSのうち、11件ではMedication Guideのみ、19件ではCommunication Plan、19件ではETASUが要求されていた⁵⁷。

検討した49件のスポンサー評価のうち、半数近くがFDA評価計画で要求された情報のすべてを含んでおらず、10件は期限内にFDAに提出されなかった

FDA評価計画では、REMSの目標が達成されているかをFDAが判断できるよう、スポンサーが具体的な情報を提出することを要請している。FDAは2011年12月31日までに49件のスポンサー評価をレビューした。スポンサー評価の半数近く(49件中23件)が、FDA評価計画で要請のあった情報のうちすべてを含んではいなかった。表2に、評価計画で要求された情報が含まれていない評価の数を、主要な構成要素によるREMSの種類別に示す。例えばあるスポンサーは、REMSへのノンコンプライアンスにより調剤の認可を取り消された薬局の数を記載することを評価計画で要請されていたが、記載していなかった。同じスポンサーは、医療従事者への医薬品出荷量を実際の患者への処方と比較して記載することが要請されていたが、記載していなかった。評価計画で要請された情報が含まれていなかった23件の評価のレビュー覚書では、評価が不完全である旨をFDAがスポンサー6社に通知するようレビュー担当者が勧告していた。残り17件の評価に関するFDAレビュー覚書には、FDAがもはやスポンサーに不足情報を提出するよう要請していないとは記載されていなかった。

表2: 評価計画で要請された情報が含まれていなかったスポンサー評価

REMSの種類	評価計画で要請された情報が含まれていない評価の数
ETASU REMS	10
Communication plan REMS	8
Medication guide REMS	5
計	23

データソース: スポンサー評価に関するOIGの分析

⁵⁴ FDA, Guidance for Industry: Medication Guides – Distribution Requirements and Inclusion in REMS, pp. 7–8, November 2011. Accessed on August 2, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM244570.pdf> このガイダンスには、これがFDAの本件に関する現在の考え方を示すものであるが、FDAまたは国民を拘束するものではないと明記されている。

⁵⁵ この数字には、2011年12月31日現在ではもはや要求されていないREMS、もしくは評価タイムテーブルの対象とならないジェネリック医薬品のREMSは含まれない。

⁵⁶ 残る8件の評価については、2011年12月31日現在、FDAによる評価のレビューが完了していない。2011年12月31日現在、この8件の評価のうち3件については、FDAによる評価のレビューに関する60日目標は達成されなかった。

⁵⁷ 19件のETASU付きREMSのうち、12件ではImplementation Systemが要求された。

スポンサーと医療従事者は、第三者(患者、薬局、医薬品供給業者など)のコンプライアンスに関するデータ収集に関して懸念を表明していた。特に、患者の個人情報保護や、スポンサー評価の標準フォーマットがないことへの懸念があり、一部の評価でデータ不足につながった可能性がある⁵⁸。

FDAには、FDAが要請した情報をスポンサー評価に含めなかったスポンサーに対し、強制措置をとる権限はない。

FDA評価計画で要請される事項のなかには、連邦法で義務付けられているものもある。承認されたREMS中のETASUの目標がどの程度達成されているか評価することは、連邦法で義務付けられているが、7件の評価ではこの情報がなかった⁵⁹。

さらに、49件中10件のスポンサー評価は、承認されたタイムテーブルに明記された期限までにFDAに提出(FDC法で義務付けられている)されていなかった。これらの評価は、タイムテーブルにある期限の3～70日後に提出された(中央値は17日)。FDAには、REMS評価に関する連邦の要件に従わないスポンサーに対し、強制措置をとる権限がある。しかし、2008年のREMSプログラム開始以来、FDAはそのような措置をとったことはない。

検討した49件のREMSのうち、7件ではすべての目標が達成されたとFDAは判断した

スポンサー評価の限られた情報を用い、FDAは、49件のREMSのうち7件ではすべての目標が達成され、21件では達成されなかったと判断した。FDAレビュー覚書は、17件では、REMSの全目標が達成されたか否かをFDAが判断できなかったことを示していた。またFDAレビュー覚書には、残りの4件についてすべての目標が達成されたかについての記載がなかった⁶⁰。

表3に示すように、FDAは、ETASU(リスクが最も高い医薬品に要求される)を付した19件のREMSのうち、1件ではすべての目標が達成されたと判断した。FDAのレビュー担当者は、8件では目標のすべては達成されず、別の8件は全目標が達成されたか判断できなかったとレビュー覚書に記載していた。FDAは、残り2件については目標が達成されたかを判断しなかった。

表3: REMSの目標が達成されたかの判断

REMSの種類	すべての目標を達成	すべての目標は達成せず	判断できず	判断せず	計
ETASU REMS	1	8	8	2	19
Communication plan REMS	2	10	5	2	19
Medication guide REMS	4	3	4	0	11
計	7	21	17	4	49

データソース: FDAレビュー覚書に関するOIGの分析, 2012年

⁵⁸ FDA, *Transcript of REMS Public Meeting*, July 28, 2010, pp. 208, 284. Accessed on July 3, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM224950.pdf>

⁵⁹ 既承認のREMSに記載されたETASUの目標達成度の評価は、19件のETASU付きREMSのみで要求された。FDASIAでこの要件は変更され、ETASUのみに適用されることはなくなった。現在、FDC法§505-1(g)(3)に従って、すべてのスポンサー評価には、REMSの各目標に関して、REMSの目標達成度の評価、もしくは目標またはREMSの変更の必要性についての評価を含めなければならない。

⁶⁰ FDAのレビュー覚書にREMSの目標が達成されたか否かに関するレビュー担当者の陳述が含まれなかった場合、我々はFDAがこの判断を行わなかったと結論した。

最も多かったFDAの判断は、患者と処方者の医薬品リスクへの認識が欠けているため、REMSの目標が達成されなかったというものであった

FDAが、REMSの目標のすべては達成されていないと判断した場合、最も多く特定されたのは、患者のリスクへの認識に関する不備(評価21件中14件)および/または処方者のリスクへの認識に関する不備(21件中12件)であった。例えば、FDAはあるREMSについて、リスクについての主要なメッセージに対する患者の理解度が低いことを調査が示したため、患者に医薬品リスクについて情報提供するとの目標が達成されていないとした。FDAは、目標のすべては達成されていないと判断した21件のREMSのうち16件について、スポンサーとREMSの変更について協議した。

FDAは、目標のすべては達成されていないと判断した残り5件のREMSについては、REMSの変更についてスポンサーと協議しなかった⁶¹。

前回のFDA評価で特定されたほぼすべての不備が、直近のスポンサー評価でも認められた

FDAは、REMSのリスク軽減能力に影響するような22カ所の不備を特定した⁶²。我々が検討した前回の評価11件のなかで特定された22カ所の不備のうち、19カ所が、直近の評価に関するレビューで再び特定された。レビュー担当者が特定した不備は、Medication Guideの患者への配布や患者による活用が不十分なこと⁶³、リスクに関するメッセージに対する患者および/または処方者の理解度の低さ、医療従事者のREMSへのコンプライアンス不良といったものであった。

FDAがREMSの目標達成について判断できなかったのは、評価に含まれる情報が不完全であったことが最も多い理由であった

17件の評価中8件で、スポンサー評価に含まれる情報が不足していたため、FDAはREMSの目標が達成されているか判断できていなかった。例えばあるREMSでは、スポンサーがその評価の中にリスクに対する患者の理解の評価を記載していなかったため、FDAは、当該医薬品のリスクについて患者に情報提供するというこのREMSの目標が達成されているか判断できなかった。別の3件では、REMSの実施において評価の要求時期が早過ぎたため、FDAは目標達成について結論に達しなかった⁶³。

5件のREMSでは、スポンサー評価で用いられた調査の質に懸念があったため、FDAは目標達成について判断できなかった⁶⁴。FDAの懸念は一般に、サンプルサイズが小さいことや、FDAの基

⁶¹ 一部の事例では、FDAがスポンサーに対し、REMSの変更ではなく、REMSの評価または教育資料を変更することを指示した可能性がある。FDAは、このような指示がレビュー覚書に含まれなかったこともあると述べた。

⁶² スポンサーによる直近の1つ前の評価は、前回の評価とみなされる。FDAは14件の前回の評価についてレビュー覚書を作成し、11件で不備を確認した。

⁶³ これらの評価のうち2件は、REMS承認後6カ月で要求された。3件目の評価は承認後12カ月で要求されたが、当該医薬品の上市が遅れたため、評価のためのデータ収集が遅れた。

⁶⁴ この5件のREMS評価のうち2件では情報も不足していた。FDAのレビュー担当者は、残るスポンサー評価についてREMSの目標が達成されたか否かを判断できなかった理由を説明していなかった。

準を満たしていない調査に関連したものであった。しかし、FDAはその評価計画の中で、REMSの目標達成の可否を判断できるようなサンプルサイズについて明記していない。

FDAはREMSの効果を評価する確実な方法を見出していない

FDAは、医薬品安全性活動を強化・近代化するためのFDAの5カ年計画(2008～2012年)で表明されているような、REMSの構成要素の特定、策定、バリデート、効果の評価を行うための計画を立案していない。

また、毎年1件のREMSのETASUを評価するという連邦の要件をFDAは満たしていない。さらに、FDAは、REMSの効果の評価に用いられる方法に限界を見出している。

FDAはREMSプログラムが開始された2008年以降、1件のETASUの評価を行った

FDC法にもとづき、FDAは各年少なくとも1つの医薬品のETASUについて、次の項目を評価しなければならない。(1)ETASUにより当該医薬品の安全使用が確保されているか、(2)ETASUにより、患者の医薬品入手が過度に負担となっていないか、(3)実行可能な範囲で、医療提供システム上の負担が最小限に抑えられているか。FDAは、最も重篤な医薬品リスクに対処するため、2008～2011年にETASU付きのREMSを32件承認した。FDAは2011年12月31日までに、1つの医薬品のETASUの評価を完了している。

2011年12月1日、FDAの医薬品安全性・リスク管理諮問委員会(Drug Safety and Risk Management Advisory Committee)で、isotretinoinのETASUの評価が行われた⁶⁵。この会議でFDAおよび関係者は、isotretinoinのREMSが患者や医療提供システムに与える影響について協議した。FDAおよび業界代表は、要求されている評価を完了させることに関連して、ベースライン(REMS策定前)の使用データがないこと、REMSとは無関係の要因による使用量の変化を説明できないことなど、いくつかの問題に言及した。

FDAは、REMSプログラム開始当初3年間、REMSの策定と実施に重点を置いていたため、ETASU付きのREMSを正式に評価してこなかったと述べた。またFDAは、適切にREMSを評価するためには、REMSを十分な期間実施しなければならないと述べた⁶⁶。

⁶⁵ Isotretinoin は、当初ざ瘡治療薬として承認され、Accutane という商品名で販売された。Accutane は現在では販売されていないが、そのジェネリック製品は isotretinoin の単一の共通システムによる REMS (single, shared-system REMS) の下で販売されている。ETASU では、処方者および薬局は特別な認定を受けること、患者は安全に使用できる状態であることがエビデンスから示されていること、スポンサーは妊娠登録を維持することが要求されている。Minutes of the Advisory Committee meeting are available to the public. Accessed on July 19, 2012.

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm250295.htm>

⁶⁶ REMS の適用前に、FDA は特定の医薬品リスクを管理するための Risk Minimization Action Plans (RiskMAP) を適用した。Isotretinoin の ETASU は 2006 年に RiskMAP に従って完全実施された。Claudia Karwoski, *Opening Remarks for Drug Safety and Risk Management and Ophthalmic Advisory Committee Meeting*, December 1, 2011. Accessed on September 20, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM285047.pdf>

2008～2011年に承認されたETASU32件について、FDAはそのうち1件を評価したにすぎないため、残り31件のETASU付きREMSによって医薬品の安全な使用が効果的に保証されていることや、これらのETASU付きREMSが患者および医療提供システムへの負担を最小限に抑えるという制定法上の要件を満たしていることを示すには、データが限られている。

FDAは、REMSを評価するための調査データの使用に限界を見出した

FDAは、REMSの評価に患者および/または医療従事者のリスクへの認識に関する調査結果を含めるよう、スポンサーに対して要請することが多い⁶⁷。検討した49件のスポンサー評価ではいづれも、FDAがそのような要請を出していた。これら49件のスポンサー評価のうち、40件にはこの要請に応じて調査データが含まれており、9件には含まれていなかった。

しかしFDAは2012年6月の白書で、スポンサーの調査の一部にいくつかの限界を見出している。結論を下すにはサンプルサイズが小さすぎること、調査した集団が対象集団の人口学的特徴を反映していないこと、便宜的標本 (convenience samples) によるバイアスがあること⁶⁸、リスクへの認識度を測る客観的指標がないことなどである。FDAは、これらの限界があるため、REMSの教育的要素の効果の評価において、調査が常に最良の方法であるとは限らないと述べている⁶⁹。

FDAによるスポンサー評価のレビュー期間は、1件を除きすべてのスポンサー評価で60日間(目標期間)を超えていた

FDC法は、FDAがスポンサー評価をすみやかに (promptly) レビューすることを義務付けている⁷⁰。FDAは「すみやかに」という語を明確化していないが、FDA当局者によればその目標は、すべての評価のレビューをスポンサー評価の提出から60日以内に完了することである (REMS変更についてFDAとスポンサーとの協議がない場合)。検討した49件のスポンサー評価のうち29件では、FDAはスポンサーとREMS変更について協議していなかった⁷¹。FDAの評価レビュー期間は、この29件のスポンサー評価のうち28件で60日間を超えていた。FDAの評価レビュー期間の平均値は73日、中央値は69日であった⁷²。スポンサー評価3件のレビューは、スポンサーによる提出から120日間以上経過後に完了していた⁷³。FDAがスポンサー評価を期限通りにレビューしなければ、スポンサーは、

⁶⁷ FDA, Risk Evaluation and Mitigation Strategy Assessments: Social Science Methodologies to Assess Goals Related to Knowledge, pp. 1–2. Accessed on September 13, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM301966.pdf>

⁶⁸ 便宜的標本は、研究者が最も研究を実施しやすいことにもとづいて選択されているため、常に大規模な集団を代表しているとは限らない。

⁶⁹ 脚注 67 の資料 pp. 5–6.

⁷⁰ FDC 法 § 505-1 (h) (1).

⁷¹ スポンサー評価のレビューに関するFDAの60日目標は、残る20件(スポンサーとREMSの変更について協議がなされたもの)の評価には適用されない。

⁷² レビュー期間の平均値および中央値には、2011年12月31日時点で完了していなかったレビューは含まれていない。

⁷³ これらのREMSのうち1件に関するFDAのレビュー覚書では、このREMSがレビュー時に策定中であったオピオイド薬クラスのREMSであったことが明記されており、レビュー完了遅延の一因になった可能性がある。残る2件のREMSに関するFDAのレビュー覚書では、遅延の理由が明記されていない。

次の評価を提出するまでに、提案されたREMSの変更を実施する時間が限られてしまう可能性がある。

結論および勧告

FDA は、REMS がなければ既知または潜在的なリスクがベネフィットを上回る可能性がある医薬品について、REMS を要求している。REMS は、医薬品に関連したリスクの管理に用いられる、法的強制力を伴った構造的な計画である。しかしFDA には、FDA の評価計画で要望されたすべての情報を提出しないスポンサーに対して強制措置を講じる権限がない。FDA がREMS の実施状況を監視するための包括的なデータを有していない場合、国民を、医薬品の既知または潜在的なリスクから確実に守ることができない。

FDA は2008年(プログラム開始)～2011年に199件のREMSを承認しており、うち99件は2012年も引き続きREMSが要求されていた。しかし、多くのスポンサー評価は不完全であるか、FDAの基準を満たすデータが含まれていないため、FDAは、REMSの目標が達成されているか否かを判断するための包括的なデータをもっていない。さらに、スポンサー評価における限られた情報を用いて、FDAは49件のREMSのうち7件が目標をすべて達成していたが、21件は目標を達成していないと判断しており、このことからREMSの効果に関して疑問が生じる。

また、FDAはプログラム開始以降、ETASUのある医薬品32種類のうち1種類について、連邦政府が要求した評価を完了している。したがって、残るETASU付きREMSが医薬品の安全な使用を効果的に保証することや、患者および医療システムへの負担を最小限にするための法的要件を満たすことを実証するために、FDAが利用できるデータは限られている。さらに、FDAはREMSを評価するための信頼性のある方法を特定していない。

最後に、FDAによるスポンサー評価のレビュー期間は、1件のスポンサー評価を除いてすべて60日間を超えており、これにより、スポンサーが次回の評価を提出するまでに、提案されたREMSの変更を行う能力が制限される可能性がある。

結論として、今回の結果は、REMSプログラムの全般的な効果について懸念を引き起こすものである。これらの懸念に対処するため、我々はFDAに対し、以下の勧告を行う：

REMSの構成要素を特定、策定、バリデート、評価するための計画を立案し、実施する

この計画では、FDAの5カ年計画における責任を果たし、スポンサー評価をレビューする以外にFDAがREMSの効果の評価する方法の概要を述べるべきである。

また、FDAは、REMSの効果の評価するための信頼性の高い方法を特定し、実施すべきである。FDAは、スポンサー評価の中の調査データへの依存度を減らし、スポンサーおよび医療従事者と共同でより正確な評価方法を開発すべきである。

さらに、FDAは、REMS構成要素の効果の評価に関連した問題や課題について、2010年と2012年に開催されたパブリックミーティングのような関係者との協議を継続すべきである⁷⁴。

⁷⁴ 75 Fed. Reg. 34453 (June 17, 2010) および 77 Fed. Reg. 26292 (May 3, 2012).

目標を達成していない REMS を特定し、公衆衛生を保護するための適切な措置を講じる

REMS の目標が達成されていないと FDA が判断した場合、FDA は REMS の変更の可能性についてスポンサーと繰り返し協議すべきである。FDA は、REMS の不備に対処するために行う最も適切な変更を決定するため、スポンサーと共同で取り組むべきである。REMS の変更を複数回行っても目標が達成されない場合、FDA は当該医薬品の市場撤退を検討すべきである。

REMS の目標が達成されているかを FDA が判断できない場合、FDA は、この判断のために必要な追加情報を収集するため、スポンサーと共同で取り組むべきである。FDA は、REMS の目標が達成されているか否かの判断を、次のスポンサー評価のレビューまで延期すべきではない。

連邦法の要求に従って、毎年 1 件の REMS の ETASU を評価する

FDA は、ETASU が (1) 医薬品の安全な使用を確保するもの、(2) 患者が医薬品を入手する際に過度の負担とならないもの、(3) 実行可能な範囲で、医療提供システム上の負担が最小限に抑えられるものであるかを判断すべきである。FDA は 2011 年に初めてこの要件を満たした。FDA は、毎年、少なくとも 1 件の ETASU 付き REMS の正式な評価を実施し続けるべきである。

FDA は、このような評価を通して、種々の ETASU がどの程度有効であるか、ETASU が患者の医薬品入手の障壁となるか否か、どのような ETASU が医療従事者にとって最も負担となるかといったことを判断することができる。評価は、FDA があるリスクを軽減するために最も効果的な ETASU を決定する際の参考にもなる。FDA は、医薬品の安全な使用を確保する上で負担が大きく、効果的でない ETASU を変更または取り消すためにこの情報を利用すべきである。

不完全なスポンサー評価を特定し、不足情報の入手にスポンサーと共同で取り組む

FDA は、スポンサーにその評価が不完全であることを繰り返し通知し、不足情報をできるだけ早く提供するように要望すべきである。また、FDA は不足情報の入手にスポンサーと共同で取り組むべきである。

FDA 評価計画においてスポンサー評価に期待することを明確化する

REMS の目標が達成されているかについて、FDA がスポンサー評価中のデータから確実に判断できるよう、FDA はできる限り具体的に評価計画を作成すべきである。例えば、FDA は有効な調査を行うために必要とされるサンプルサイズを具体的に示すべきである。FDA は、スポンサー評価で提出されるデータの品質基準を定めるために評価計画を利用すべきである。スポンサー評価のデータの品質のため、REMS の目標が達成されているかを FDA が判断できない場合、この問題をスポンサーに通知し、必要に応じて今後の評価のためのデータ基準を明確にすべきである。

FDA 評価計画に強制力をもたせるような法的権限を求める

現在、FDA には、評価計画で要望したすべての情報をスポンサーが提出しない場合に強制措置を講じる権限がない。FDA は、評価計画に強制力をもたせるような法的権限を得るため、適切な関係者と共同で取り組むべきである。これによって、FDA 評価計画で要望したすべての項目がスポンサー評価に含まれていない場合に、FDA は規制措置を講じることができるようになる。さらに、スポンサーに対し、強制力のある権限を用いて、REMS によりリスクが効果的に軽減されるかを FDA が判断するために必要な(十分な質と量の)情報を提出するよう促すべきである。

評価が適切な時期にレビューされることを保証する

FDC 法では、FDA に対し、スポンサー評価をすみやかにレビューすることを要求している。FDA の担当官は、FDA が REMS の変更についてスポンサーと協議しない場合、スポンサー評価の提出から 60 日以内に評価のレビューをすべて完了することが目標であると表明した。FDA がこのような目標を設定した後、FDC 法のスポンサー評価のレビューに関する一部の規定は、FDASIA のため変更された。FDA がこの 60 日間という目標を変更することを選択する場合、スポンサー評価のレビューとこの期限内でのレビュー完了に関連があるため、「すみやかに」の内容を定義すべきである。FDA は、その目標である 60 日以内、もしくは新たに定めた期限内に評価のレビューを完了する方法を特定すべきである。これにより、REMS 変更についてスポンサーと十分な情報にもとづいて協議することが必要な場合にはその時間が得られる。また、これによりスポンサーは、FDA のレビューに応じて、適切な時期に REMS および/または REMS 評価を変更できると考えられる。ETASU 付きの REMS は、最も重篤なリスクのある医薬品に要求されるものであり、一般により頻繁な評価が要求されることから、FDA はレビュー資源を最大限に活用するため、ETASU 付きの REMS の評価のレビューを優先することもあり得る。

FDA のコメントおよび Office of Inspector General の回答

FDA は、報告書案のコメントにおいて、我々の勧告の 6 件に同意し、残る 1 件の勧告については、他に制定法上の規定改正を目指す別の機会があれば改正を求めることに同意した。FDA は、今後の REMS 評価を改善する必要があることに同意したが、REMS の影響の評価方法は常に課題であると述べた。FDA は、医薬品のリスク管理の発展性を説明するための歴史的背景を示した。また、FDA は 2011 年に開始された REMS Integration Initiative^P についての情報も提供した。

第 1 の勧告に関して、FDA は、REMS Integration Initiative には、REMS ツールの開発、実施、効果の問題に関し、主要な関係者が尽力するであろうと述べた。

第 2 の勧告に関して、FDA は、REMS の目標が達成されていないと FDA が判断した場合の最善の対応策を決定するために、従来からスポンサーと共同で取り組んでおり、今後もこの取り組みを続けると述べた。さらに FDA は、REMS の目標の記載方法に関するガイダンス案と、これらの目標が達成されたか否かについての判断基準を作成する予定であると述べた。

第 3 の勧告に関して、FDA は、毎年少なくとも 1 種類の医薬品の ETASU を評価するという連邦政府の要求を満たす上で、REMS 評価の経験が不足していること、十分な評価データが得られな

いこと等の課題に直面していると指摘した。またFDAは、2011年まで正式にはこの要件を満たさなかったが、2011年より前に種々の諮問委員会で一部のETASU付きREMSについて協議したと述べた。

第4の勧告に関して、FDAは、REMSの目標が達成されているか否か判断するために情報が必要な場合、評価において不足している情報を入手するため、従来からスポンサーと共同で取り組んでおり、今後も続けると述べた。FDAが、REMSの目標が達成されているか否か判断するために情報が必要ではないと判断した場合、FDAはその情報の必要性を再評価する。

第5の勧告に関して、FDAは、関係者の意見を聴取するためのパブリックワークショップの開催に尽力していると述べた。FDAは、REMSの目標達成度や、REMSが患者の医薬品入手に及ぼす影響、医療システムへの負担を評価する方法に関するガイダンス案を発行することを計画している。さらにFDAは、スポンサーがREMS評価開始前に評価プロトコル案を提出した場合、従来からこの案をレビューしており、今後も続けると述べた。

FDAは、第6の勧告について明確な同意は示さなかったが、REMS評価の要件を説明する制定法上の規定改正を求めるべき別の機会が生じた場合、検討することに同意した。

最後に、第7の勧告に関して、FDAは、FDAの評価レビューのタイムラインを改善する方法として、FDA内部の評価レビュープロセスを検討していると述べた。

我々は、これらの問題に対処し、この領域の継続的發展を促進するためのFDAの取り組みを支援する。我々は、FDAのテクニカルコメントにもとづき、この報告書に若干の変更を加えた。

補遺 A

FDA から提供された評価レビュー覚書			
医薬品名 ^Q	Division of Risk Management レビュー覚書	Office of Compliance レビュー覚書	前回の評価および レビュー覚書*
ETASU			
Abstral 舌下錠	X	X	
赤血球造血刺激剤	X	X	X
Butrans 経皮吸収型製剤	X		
Caprelsa 錠剤	X	X	
Entereg カプセル剤	X	X	X
Exalgo 徐放錠	X	X	X
Isotretinoin	X	X	
Letairis 錠剤	X	X	
Lumizyme	X		X
Nplate 皮下注射剤	X	X	X
Onsolis 経口フィルム製剤	X		
Oxycontin 放出制御錠	X		X
Promacta 錠剤	X	X	X
Revlimid カプセル剤	X	X	X
Sabril 錠剤, 経口服液	X		X
Soliris 注射剤	X	X	X
Suboxone 舌下フィルム	X	X	X
Thalomid カプセル剤	X		

Tracleer 錠剤	X	X	
Communication Plan			
Actemra 注射剤	X	X	
Ampyra 徐放錠	X		
Botox , Botox 美容用注射剤	X	X	
Dulera 吸入エアロゾル	X	X	
Dysport 注射剤	X	X	
Effient 錠剤	X	X	
Embeda 徐放錠	X	X	X
Forteo 注射剤	X	X	
Kalbitor 注射剤	X	X	
Krystexxa 注射剤	X	X	
Multaq 錠剤	X	X	X
Myobloc 注射剤	X	X	
Samsca 錠剤	X		
Stelara 注射剤	X	X	
Tasigna カプセル剤	X		
Vibativ 注射剤	X		
Xenazine 錠剤	X	X	X
Xiaflex 注射剤	X	X	
Zortress 錠剤	X	X	
Medication Guide			
Actoplus Met 錠剤	X		
ActoplusMetXR 徐放錠	X		
Actos 錠剤	X		
Duetact 錠剤	X		
Androgel 1.62%ゲル剤	X	X	
Chantix 錠剤	X	X	
Nucynta 即放性錠剤	X		
Testim ゲル剤	X	X	
Venlafaxine hydrochloride 徐放錠	X	X	
Vivitrol 徐放性注射剤	X		
Zyban 徐放錠, Wellbutrin, Wellbutrin 徐放錠 (SR, XL)	X	X	
総計	49	33	14

* 2011年12月31日時点で、一部のREMSでは複数の評価が要求されていなかった。空欄は、要求された評価をスポンサーが完了しなかったことを必ずしも示しているわけではない。

訳注

- A <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.pdf>
- B Risk Evaluation and Mitigation Strategy
- C structured interview: 予め設定した質問の項目や順番に従って行う面接。
- D elements to assure safe use
- E Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA)
- F Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA
- G FDA Safety and Innovation Act: FDASIA
- H serious adverse drug experience
- I 原文は the most intensive (i.e., primary) 「最も強力な(つまり主要な)」。
- J Chantix, Vivotiv, Avandia はそれぞれ varenicline tartrate, telavancin hydrochloride, rosiglitazone maleate の商品名。
- K new molecular entity
- L bupropion hydrochloride の商品名。
- M enforcement action
- N *Quality Standards for Inspection and Evaluation*
- O 原文は low patient exposure to medication guides 「患者の Medication Guide への低い曝露」。
- P 次の FDA 資料の pp.14 ~ 16 を参照。Gerald J. Dal Pan, M.D., MHS. *Update from the Office of Surveillance and Epidemiology*, December 10, 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM332117.pdf>
- Q 各商品名に対応する有効成分名を括弧内に示す。Abstral (fentanyl citrate), Butrans (buprenorphine), Caprelsa (vandetanib), Entereg (alvimopan), Exalgo (hydromorphone hydrochloride), Letairis (ambrisentan), Lumizyme (alglucosidase alfa), Nplate (romiplostim), Onsolis (fentanyl citrate), Oxycontin (oxycodone hydrochloride), Promacta (vandetanib), Revlimid (lenalidomide), Sabril (vigabatrin), Soliris (eculizumab), Suboxone (buprenorphine hydrochloride/naloxone hydrochloride), Thalomid (thalidomide), Tracleer (bosentan), Actemra (tocilizumab), Ampyra (dalfampridine), Botox (onabotulinumtoxinA), Dulera (formoterol fumarate/mometasone furoate), Dysport (abobotulinumtoxinA), Effient (prasugrel hydrochloride), Embeda (morphine sulfate/naltrexone hydrochloride), Forteo (teriparatide recombinant human), Kalbitor (ecallantide), Krystexxa (pegloticase), Multaq (dronedarone hydrochloride), Myobloc (botulinum toxin type B), Samsca (tolvaptan), Stelara (ustekinumab), Tassigna (nilotinib hydrochloride monohydrate), Vivotiv (telavancin hydrochloride), Xenazine (tetrabenazine), Xiaflex (collagenase clostridium histolyticum), Zortress (everolimus), Actoplus Met (metformin hydrochloride/pioglitazone hydrochloride), Actos (pioglitazone hydrochloride), Duetact (glimepiride/pioglitazone hydrochloride), Androgel (testosterone), Chantix (varenicline tartrate), Nucynta (tapentadol hydrochloride), Testim (testosterone), Vivitrol (naltrexone), Zyban (bupropion hydrochloride), Wellbutrin (bupropion hydrochloride)